

**PCT**

WELTOrganisation für Geistiges Eigentum  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 7/00</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/36730</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>27. August 1998 (27.08.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/00991</b>		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>20. Februar 1998 (20.02.98)</b>		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 197 06 581.3      21. Februar 1997 (21.02.97)      DE 197 11 565.9      20. März 1997 (20.03.97)      DE			
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BEIERS-DORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): DIEMBECK, Walter [DE/DE]; Osterfeldstrasse 79 d, D-22529 Hamburg (DE). HOPPE, Udo [DE/DE]; Lottbeker Weg 7, D-22397 Hamburg (DE). SALZER, Birgit [DE/DE]; Alsterkamp 16, D-20149 Hamburg (DE). SAUERMANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). STEINKRAUS, Volker [DE/DE]; Fontanestrasse 18, D-22609 Hamburg (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).			
(54) Title: COMPOSITIONS FOR TREATING ACNE ROSACEA			
(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON ROSACEA			
(57) Abstract			
The invention concerns the use, in particular the topical use, of one or several compounds selected from the group of the NO-synthase inhibitors and their derivatives for the prevention and/or treatment of rosacea and acne rosacea.			
(57) Zusammenfassung			
Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

### Zubereitungen für die Behandlung von Rosacea

Gegenstand der Erfindung sind topische kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die zur Behandlung von Rosacea geeignet sind. Zur Rosacea zählen hier auch die Erscheinungsformen der Cuperose.

Rosacea ist eine entzündliche Erkrankung, vorzugsweise des Gesichtes, die mit ausgeprägtem, unterschiedlich lang anhaltendem Erythem, Papeln und Pusteln einhergeht. Teleangiektasien und Elastose sind häufig, die intrafollikuläre Ansammlung von Neutrophilen ist auch zu beobachten. Rosacea-Patienten haben eine außergewöhnlich empfindliche Haut gegenüber chemischen Toxinen und physikalischen Stressfaktoren (UV-Licht). Die Pathogenese ist unklar.

Rosacea ist nicht heilbar, aber mit Antibiotika, Isotretinoin, Pilzmitteln wie Metronidazol oder Betablockern behandelbar.

Im Gegensatz zu vielen Hauterkrankungen, die mit massivem Einstrom von Leukozyten einhergehen, ist das Leukozyteninfiltrat in der Nähe von Blutgefäßen und Talgdrüsen moderat.

Es wurde auch schon in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob das schwierig zu behandelnde Erythem der Rosacea-Patienten mit NO-Synthase-Hemmern zurückgeführt werden könne (Qureshi, A.A. et al; Arch. Dermatol. Vol. 132, Aug. 1996, 889-893). Eine Antwort wurde aber nicht gegeben.

Erst im fortgeschrittenem Zustand der Rosacea finden sich neben dem unterschiedlich ausgebildetem Erythem auch Teleangiektasien, Papeln, Pusteln und Wucherungen wie das Rhinophym. Diese Erscheinungen werden chirurgisch behandelt.

Insgesamt ist der Erfolg der pharmakologischen Behandlung der Rosacea nicht befriedigend.

Aufgabe der Erfindung war es daher, hier Abhilfe zu schaffen und insbesondere Wirkstoffe und Zubereitungen damit zu schaffen, mit denen sich Rosacea, insbesondere die frühen Formen dieser Krankheit, sicher und frei von Nebenwirkungen behandeln lassen.

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten.

Geeignete NO-Synthase-Hemmer sind beispielsweise  
2-Iminobiotin,  
 $L-N^5-(1\text{-Iminoethyl})\text{-ornithin}$  (L-NIO),  
S-Methylisothioharnstoff  
S-Methylisothioharnstoff-sulfat (SMT),  
S-Methyl-L-thiocitrullin,  
 $L-N^G-(1\text{-Iminoethyl})\text{-lysin}$ (L-NIL),  
7-Nitroindazol (7-Ni),  
S,S'-1,3-Phenylen-bis-(1,2-ethan-di-yl)-bis-isothioharnstoff (PBITU)  
L-Thiocitrullin (2-Thioureido-L-norvaline)  
und deren Derivate und insbesondere die Argininderivate.

Bevorzugt werden NO-Synthase-Hemmer, die eine Guanidinogruppe enthalten.

Geeignete Derivate sind beispielsweise die an den Iminogruppen oder Aminogruppen monoalkylierten oder dialkylierten erfindungsgemäßen Verbindungen.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Gut geeignet sind auch Derivate, insbesondere des Arginins, deren Aminogruppen vollständig oder teilweise acyliert sind. Es sind dies insbesondere die Aminogruppen des Aminosäurerestes und insbesondere die an das alpha-C-Atom gebundenen Aminogruppen. Bevorzugt werden die

mono-Acyl -Verbindungen des erfindungsgemäßen Wirkstoffes, insbesondere eines Argininderivates.

Bevorzugter Acylrest ist Alkylcarbonyl, der bei Acylierungen mit Carbonsäuren bzw. deren Derivaten, z.B. Säurechloriden oder Anhydriden, erhalten wird. Der Acylrest bzw. Alkylcarbonylrest kann 2 - 12, insbesondere 2 - 6 Kohlenstoffatome besitzen und ist besonders bevorzugt Acetyl.

Die Verbindung alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-nitro-L-arginin-methylester (alpha-N-Acetyl-L-NAME), in der also die Aminogruppe des alpha-C-Atoms der Aminosäurefunktion mono-acetyliert ist, wird besonders bevorzugt.

Die Acylderivate zeichnen sich bei guter Wirksamkeit durch die Lagerstabilität und ihre Stabilität in den Zubereitungen aus.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester von Carbonsäuregruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Alkoholen sind bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z.B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitrat, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z.B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind an sich bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben. Die acylierten Verbindungen können mit dem bekannten Acylierungsverfahren erhalten werden.

Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäße NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten und deren Derivate, insbesondere wie im folgenden beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung ist auch insbesondere die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren

Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N<sup>G</sup>-Monoalkyl-L-Arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dialkyl-L-arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G'</sup>-Dialkyl-L-arginin und N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester der Carbonsäuregruppe des Arginins mit Alkoholen sind besonders bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z.B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z.B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Auch diese erfindungsgemäßen Verbindungen sind bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben.

Bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin,

$N^G$ -Monoethyl-L-arginin,

$N^G$ -Nitro-L-arginin,

$N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester,

$N^G$ -Nitro-L-arginin-ethylester,

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin-methylester,

$N^G$ -Monoethyl-L-arginin-methylester,

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin-ethylester

$N^G$ -Monoethyl-L-arginin-ethylester und

$N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dimethyl-L-arginin,

$N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dimethyl-arginin

$N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid,

$N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid

Besonders bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),

$N^G$ -Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),

$N^G$ -Nitro-L-arginin (L-NNA) und

$N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).

$N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester oder

L-NAME wird ganz besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen können als Wirkstoff einen NO-Synthase-Hemmer oder mehrere NO-Synthase-Hemmer enthalten, z.B. eine, zwei oder drei Verbindungen.

Enthalten Zubereitungen zwei oder mehrere der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, werden solche Zubereitungen besonders bevorzugt, die mindestens einen NO-Synthase-Hemmer mit einem Argininrest enthalten, insbesondere einen der vorstehend genannten Wirkstoffe mit einem Argininrest.

Besonders bevorzugt werden solche Wirkstoffkombinationen und Zubereitungen damit, die L-NAME und/oder L-NMMA enthalten.

Die einen Argininrest enthaltenden Wirkstoffe können in den Kombinationen z.B. in Mengen von 10 - 90 Gew.-%, insbesondere 30 - 70 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffe, enthalten sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen damit sind hervorragend zur Behandlung und prophylaktischen Behandlung der Cuprose und der Rosacea, insbesondere der Stufen I oder II geeignet.

In überraschender Weise zeigen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen eine lange anhaltende, kontinuierliche Wirkung während der Anwendung. Auch nach dem Ende der Behandlung bleibt die Haut lange Zeit, etwa mehrere Wochen lang, symptomfrei oder wesentlich gebessert.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der Kosmetik dienen.

Die erfindungsgemäße, insbesondere topische Anwendung der NO-Synthase-Hemmer führt überraschend zu einer Verminderung der kutanen Durchblutung und somit des Erythems. Die dadurch verstärkte Infiltration von Leukozyten

und anderen Immunzellen führt zu einer besseren Abheilung des entzündeten Gewebes.

Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,001 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen topischen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten.

In überraschender Weise werden erfindungsgemäß die Symptome der Rosacea, insbesondere das Erythem, gemildert oder vermieden.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders  $\alpha$ -Tocopherol bzw.  $\alpha$ -Tocopherylestern, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophenon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester, Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallkomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure und Desferral<sup>R</sup> (Ciba-Geigy) und Flavonoide, z.B. 4<sup>G</sup>-Alpha-glucopyranosyl-rutin.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%,

bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Flavonoide oder der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Zur Anwendung werden die Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge einmal oder mehrmals täglich aufgebracht.

Besonders bevorzugt sind Hautpflegepräparationen und Sonnenschutz-Präparate.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z.B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z.B. vom Typ Wasser-in Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten. Bevorzugt werden auch wasserarme oder wasserfreie Salben und Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment. Besonders bevorzugt werden Zubereitungen mit einem oder mehreren UVA-Filtern. Besonders bevorzugt werden UVA-Filter mit starker Absorption bei 340 nm.

Vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Après-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine wässrige, alkoholische oder wässrig alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, ein Öl, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können dermatologische und kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthalrende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wässrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylen glykol, Ethylen glykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether,

**Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.**

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Öle oder Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wässrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatz zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenanordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise  
3-(4-Methyl benzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise  
4-(Dimethylamino)- benzoësäure(2-ethylhexyl)ester,  
4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise  
4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester,  
4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise  
Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester,  
Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester,  
Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise  
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,  
2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon,  
2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise  
4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-,  
Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz,  
sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise

2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;

- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie  
z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure,  
2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVA- und/oder UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch einen oder mehrere UVA- und/oder UVB-Filter enthalten.

Es kann auch von besonderem Vorteil sein, die Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die auch üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination angegebenen Mengen eingesetzt werden.

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehreren UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft.

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise die Wirkstoffe in kosmetische oder dermatologische Formulierungen einarbeitet.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

In den Beispielen werden folgenden Verbindungen verwendet:

N<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),

N<sup>G</sup>-Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),

N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin (L-NNA),

N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).

**Beispiel 1****Sonnengel (transparent)**

	Gew.-%
L-NAME	1
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

**Beispiel 2****Hydrodispersion**

	Gew.-%
L-NMMA	5,0
Phenyltrimethicon	1,0
Carbomer (Carbopol 981)	1,0
Hydroxypropylmethylcellulose	0,2
Butylenglycol	3,0
Tromethamin	q.s.
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 3****Sonnenmilch O/W**

	Gew.-%
L-MEA	2,5
Harnstoff	5,0
Octylmethoxycinnamat	5,0
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl	
+ Natriumcetearylsulfat	2,5
Glyceryllanolat	1,0
Laurylmethicon Copolyol	0,5
Mineralöl (DAB 9)	5,0
Caprylic/capric Triglyceride	5,0
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,3
Cyclomethicon	2,0
TiO <sub>2</sub>	1,0
Glycerin	3,0
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 4****Pflegelotion W/O**

	Gew.-%
L-NNA, HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7

Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 5****Pflegende Gesichtscrème O/W**

	Gew.-%
L-NMMA	2,5
PEG-5 Glycerylstearat	2,00
Glycerylstearat	3,00
Cyclomethicon	3,00
Caprylic/capric Triglyceride	3,00
Cetylalkohol	3,00
Ethanol	1,00
Hyaluronsäure	0,05
Tocopherylacetat	0,50
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

**Beispiel 6****W/O-Creme**

	Gew.-%
L-NMMA	2,5
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0
Cyclomethicon	4,0
Mineralöl (DAB 9)	4,0
Caprylic/capric Triglyceride	4,0
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

**Beispiel 7****After Sun Lotion**

	Gew.-%
L-NAME	5,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl	
+ Natriumcetearylsulfat	2,50
Glycerylstearat SE	0,60
Mineralöl (DAB 9)	4,00
Caprylic/capric Triglyceride	2,00
Schibutter	2,00
Avocadoöl	2,00
Tocopherylacetat	3,00
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,30
Glycerin	4,00
Hyaluronsäure	0,05
Bisabolol	0,05
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

**Beispiel 8****Duschmilch**

	Gew.-%
L-MEA	5,0
Sodium Laureth Sulfate	11
Cocamidopropyl Betaine	5
Cocamide DEA	1
PEG-8	1
Soybean Oil	1
Citric Acid	0,1
Sodium Chloride	0,2
Fragrance	0,1
Wasser, demin.	ad 100,00

## Beispiel 9

## Pflegestift

	Gew.-%
1,2-Propylenglykol	11,0
Oleylalkohol	14,0
Eosinfarbstoffe	3,0
Stearamide MEA (Rewomid S 280)	10,0
Bienenwachs	10,0
Glycerinmonostearat	10,0
Cetylalkohol	10,0
Ceresin	8,0
Stearyl Heptanoate (CL-solid)	6,0
Lanolin anhydr.	6,0
Pigmente und Farblacke	6,0
Parfümöl	1,0
L-NAME	5,0

## Beispiel 10

## Stift

	Gew.-%
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate (and)	
Octyldodecanol (and) Carnauba (and)	
Candelilla Wax (and) Microcrystalline (and)	
Cetyl Alcohol (and) Beeswax (and) Mineral Oil	
Cutina LM (Henkel)	65
Caprylic/Capric Triglyceride (Myristol 318)	20
Pigmentfarben	3,0
Titandioxid	7,0
L-NMMA	4,0
L-NIO	1,0

**Beispiel 11****Stift**

	Gew.-%
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate	78,0
(and) Octyldodecanol (and) Carnauba	
(and) Candelilla Wax (and) Microcrystalline Wax	
(and) Cetyl Alcohol (and) Beeswax (and)	
Mineral Oil	
Cutina LM (Henkel)	
Octyldodecalol	15,0
(Eutanol G)	
Farbpigmente	2,0
L-NMMA	4,0
L-NIL	1,0

**Beispiel 12****Pflegelotion W/O**

	Gew.-%
2-Iminobiotin	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 13****Pflegelotion W/O**

	Gew.-%
L-NIO-HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 14****Pflegelotion W/O**

	Gew.-%
S-Methylisothioharnstoff-sulfat	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 15

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
S-Methyl-L-thiocitrullin-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 16

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-NIL-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 17****Pflegelotion W/O**

	Gew.-%
7-Nitroindazol	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydrieretes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

**Beispiel 18****Pflegelotion W/O**

	Gew.-%
PBITU-2HBr	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydrieretes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 19

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-Thiocitrullin-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydrieretes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 20

## Sonnengel (transparent)

	Gew.-%
Alpha-N-Acetyl-L-Name (mit monoacetylierter Aminogruppe des alpha-C-Atoms von L-Name)	1
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

**Beispiel 21****Herstellung von alpha-N-Acetyl-L-NAME (gemäß Beispiel 20)**

1 Äquivalent L-NAME-Hydrochlorid wird unter Stickstoff in Methanol / Na-Methanolat (1 Äquivalent, 8 ml Methanol / mMol) gelöst und mit 1,5 Äquivalenten Acetanhydrid 2h lang gerührt. Es wird dann wie üblich wässrig aufgearbeitet und mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert und mit Mg-Sulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man reines alpha-N-Acetyl-L-NAME, Ausbeute 71 %.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum: 1,60, Multiplett, 4 H; 1,90, Singulett, 3 H; 3,15, Triplet, 2 H; 3,60, Singulett, 3 H der Acetyl-Me-Gruppe; 4,35, Triplet, 1 H.

Analog werden

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginin-monoacetat (alpha-N-Acetyl-L-NMMA)

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Monoethyl-L-arginin-monoacetat (alpha-N-Acetyl-L-MEA),

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin (alpha-N-Acetyl-L-NNA),

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin-methylester (alpha-N-Acetyl-L-NAME) erhalten.

Die erfindungsgemäßen N-Acylverbindungen der gegebenenfalls eine oder mehrere Aminogruppen oder eine Guanidingruppe tragenden NO-Synthase-Hemmer sind neu, insbesondere die Acetylverbindungen z.B. die mono-Acetylverbindungen, insbesondere solche Acetylverbindungen oder Acetylverbindungen von Aminogruppen oder alpha-C-Aminogruppen von Aminosäuren. Weitere bevorzugte Acylreste sind aromatisch substituiertes Carbonyl, beispielsweise Benzoyl.

Erfnungsgemäße Acylverbindungen werden nach den üblichen Acylierungsverfahren erhalten, z.B. durch Umsetzung ~~vor~~ mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden, gegebenenfalls unter Zusatz von Lösungsmitteln und Basen, z.B. Triäthylamin oder

Alkoholaten. Für die mono-Acylierungen werden äquivalente Mengen NO-Synthase-Hemmer und Acylierungsmittel bevorzugt. Für mehrfach acyierte Verbindungen werden z.B. entsprechend höhere Äquivalentmengen eingesetzt, wobei z.B. gegebenenfalls weitere Aminogruppen und die Guanidinogruppe umgesetzt werden können.

**Patentansprüche**

1. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
2. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
3. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten.
4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydans enthalten.
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxidans und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
7. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe von N<sup>G</sup>-Monoalkyl-L-Arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dialkyl-L-arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G'</sup>-Dialkyl-L-arginin und N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
8. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen gemäß Anspruch 2 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder

mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von N<sup>G</sup>-Monoalkyl-L-Arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dialkyl-L-arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dialkyl-L-arginin und N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

9. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen gemäß Anspruch 3 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von N<sup>G</sup>-Monoalkyl-L-Arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dialkyl-L-arginin, N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dialkyl-L-arginin und N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arginin und deren Derivaten.

10. Verwendung oder Zubereitung gemäß Anspruch 7 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin-methylester oder N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin-methylester Hydrochlorid verwendet wird.

11. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydans enthalten.

12. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.

13. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxidans und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.

14. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

15. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest

enthalten, und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

16. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten, und deren Derivaten.

17. NO-Synthase-Hemmer mit einer oder mehreren acylierten Aminogruppen, insbesondere mono-acylierten Aminogruppen.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 31/00, 31/195, 7/06, 7/48</b>		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/36730</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>27. August 1998 (27.08.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP98/00991</b>  (22) Internationales Anmeldedatum: <b>20. Februar 1998 (20.02.98)</b>		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 197 06 581.3 21. Februar 1997 (21.02.97) DE 197 11 565.9 20. März 1997 (20.03.97) DE  (71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BEIERS-DORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: <b>22. Oktober 1998 (22.10.98)</b>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): DIEMBECK, Walter [DE/DE]; Osterfeldstrasse 79 d, D-22529 Hamburg (DE). HOPPE, Udo [DE/DE]; Lotteker Weg 7, D-22397 Hamburg (DE). SALZER, Birgit [DE/DE]; Alsterkamp 16, D-20149 Hamburg (DE). SAUERMANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). STEINKRAUS, Volker [DE/DE]; Fontanestrasse 18, D-22609 Hamburg (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).			
(54) Title: COMPOSITIONS FOR TREATING ACNE ROSACEA			
(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON ROSACEA			
(57) Abstract			
The invention concerns the use, in particular the topical use, of one or several compounds selected from the group of the NO-synthase inhibitors and their derivatives for the prevention and/or treatment of rosacea and acne rosacea.			
(57) Zusammenfassung			
Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Oesterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PL	Polen		
CN	China	KZ	Kasachstan	PT	Portugal		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SE	Schweden		
EE	Estland			SG	Singapur		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00991

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 A61K31/00 A61K31/195 A61K7/06 A61K7/48

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 631 776 A (ROUSSEL-UCLAF) 4 January 1995 see claims 1,3 ---	17
X	S.M.BIRNBAUM ET AL.: "Preparation of the Optical Isomers of Arginine, Histidine and S-Benzylcysteine by Asymmetric Enzymatic Hydrolysis of their Acetyl Derivatives" ARCH.BIOCHEM., vol. 39, 1952, pages 108-118, XP002075668 see page 116 ---	17
X	A.A.QURESHI ET AL.: "From Bedside to the Bench and Back" ARCH. DERMATOL., vol. 132, no. 8, August 1996, pages 889-903, XP002075669 see page 892, left-hand column ---	1-17
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1998

Date of mailing of the international search report

09/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/00991

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 26711 A (L'OREAL) 6 September 1996 see the whole document see page 8, line 41 ---	1-17
X,P	WO 97 15280 A (L'OREAL) 1 May 1997 see the whole document see page 6, line 15 - line 25; claim 13 see page 10, line 38 see page 15, line 20 see page 16, line 2 - line 6 ---	1-17
X,P	FR 2 744 915 A (L'OREAL SOCIETE ANONYME) 22 August 1997 see page 4, line 5 - line 11 see page 8, line 19 see page 9, line 10 - line 18 ---	1-17
X,P	G.SAUERMANN ET AL.: "Influence of NO-Synthase Antagonists in Rosacea Patients" J.INVEST DERMATOL., vol. 108, no. 4, April 1997, page 657 XP002075670 see abstract ---	1-17
X	WO 95 24884 A (J.H. HANDELMAN) 21 September 1995 see the whole document -----	3,9,10, 16,17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP98/00991

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 1-2 and 10-15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although (the) claims relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
By using the definition "NO synthase inhibitor" a full search was substantially impossible.
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

  


The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No	
PCT/EP 98/00991	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0631776 A	04-01-1995	FR 2707494 A		20-01-1995
		CA 2127214 A		03-01-1995
		HU 70507 A,B		30-10-1995
		JP 7145129 A		06-06-1995
		US 5478821 A		26-12-1995
-----				
WO 9626711 A	06-09-1996	FR 2730930 A		30-08-1996
		AU 4883096 A		18-09-1996
		EP 0812184 A		17-12-1997
		FI 973492 A		26-08-1997
		JP 10503217 T		24-03-1998
		NO 973900 A		27-10-1997
-----				
WO 9715280 A	01-05-1997	FR 2740339 A		30-04-1997
		EP 0859591 A		26-08-1998
-----				
FR 2744915 A	22-08-1997	NONE		
-----				
WO 9524884 A	21-09-1995	US 5468476 A		21-11-1995
		AU 681776 B		04-09-1997
		AU 1984395 A		03-10-1995
		CA 2184171 A		21-09-1995
		EP 0754023 A		22-01-1997
		JP 9510447 T		21-10-1997
		ZA 9502095 A		11-12-1995
-----				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 98/00991

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K31/00 A61K31/195 A61K7/06 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 631 776 A (ROUSSEL-UCLAF) 4. Januar 1995 siehe Ansprüche 1,3 ---	17
X	S.M.BIRNBAUM ET AL.: "Preparation of the Optical Isomers of Arginine, Histidine and S-Benzylcysteine by Asymmetric Enzymatic Hydrolysis of their Acetyl Derivatives" ARCH.BIOCHEM., Bd. 39, 1952, Seiten 108-118, XP002075668 siehe Seite 116 ---	17
X	A.A.QURESHI ET AL.: "From Bedside to the Bench and Back" ARCH. DERMATOL., Bd. 132, Nr. 8, August 1996, Seiten 889-903, XP002075669 siehe Seite 892, linke Spalte ---	1-17
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. August 1998

09/09/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Bevollmächtigter Bediensteter

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Theuns, H

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00991

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 26711 A (L'OREAL) 6. September 1996 siehe das ganze Dokument siehe Seite 8, Zeile 41 ---	1-17
X,P	WO 97 15280 A (L'OREAL) 1. Mai 1997 siehe das ganze Dokument siehe Seite 6, Zeile 15 - Zeile 25; Anspruch 13 siehe Seite 10, Zeile 38 siehe Seite 15, Zeile 20 siehe Seite 16, Zeile 2 - Zeile 6 ---	1-17
X,P	FR 2 744 915 A (L'OREAL SOCIETE ANONYME) 22. August 1997 siehe Seite 4, Zeile 5 - Zeile 11 siehe Seite 8, Zeile 19 siehe Seite 9, Zeile 10 - Zeile 18 ---	1-17
X,P	G.SAUERMANN ET AL.: "Influence of NO-Synthase Antagonists in Rosacea Patients" J.INVEST DERMATOL., Bd. 108, Nr. 4, April 1997, Seite 657 XP002075670 siehe Zusammenfassung ---	1-17
X	WO 95 24884 A (J.H. HANDELMAN) 21. September 1995 siehe das ganze Dokument -----	3, 9, 10, 16, 17

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00991

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. 1-2, und 10-15  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu denen Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl (die) Ansprüche sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
Durch die Verwendung der Definition "NO Synthase-hemmer" ist eine vollständige Recherche wesentlich unmöglich.
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/00991

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0631776 A	04-01-1995	FR CA HU JP US	2707494 A 2127214 A 70507 A,B 7145129 A 5478821 A	20-01-1995 03-01-1995 30-10-1995 06-06-1995 26-12-1995
WO 9626711 A	06-09-1996	FR AU EP FI JP NO	2730930 A 4883096 A 0812184 A 973492 A 10503217 T 973900 A	30-08-1996 18-09-1996 17-12-1997 26-08-1997 24-03-1998 27-10-1997
WO 9715280 A	01-05-1997	FR EP	2740339 A 0859591 A	30-04-1997 26-08-1998
FR 2744915 A	22-08-1997	KEINE		
WO 9524884 A	21-09-1995	US AU AU CA EP JP ZA	5468476 A 681776 B 1984395 A 2184171 A 0754023 A 9510447 T 9502095 A	21-11-1995 04-09-1997 03-10-1995 21-09-1995 22-01-1997 21-10-1997 11-12-1995